

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-145162

(43)Date of publication of application : 06.06.1995

(51)Int.Cl. C07D309/38
C07C227/10
C07C229/30

(21)Application number : 05-296416

(71)Applicant : SHIONOGI & CO LTD

(22)Date of filing : 26.11.1993

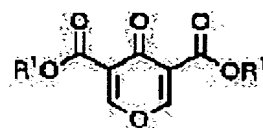
(72)Inventor : TAKADA SUSUMU
ADACHI MAKOTO

(54) PRODUCTION OF 4H-PYRAN-4-ONE

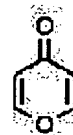
(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject compound useful as a synthetic raw material for various pharmaceuticals with easy operation under mild condition suitable for mass-synthesis by using a new compound as a starting substance and decarbonating the compound under acidic condition.

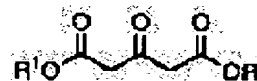
CONSTITUTION: The objective compound of formula II is produced by decarbonating a compound of formula I (R₁ is a lower alkyl) under acidic condition preferably at 50-100° C. Dilute sulfuric acid is preferably used for keeping the acidic condition. The compound of formula I is new compound and is e.g. 4-oxo-4H-pyran-3,5-dicarboxylic acid dimethyl ester. The starting compound of formula I is preferably produced by reacting an acetonedicarboxylic acid dialkyl ester of formula III with an N,N-dialkylformamide dialkyl acetal of formula IV in a solvent such as benzene and hydrolyzing the product in the presence of phosphoric acid to effect the cyclization of the compound.



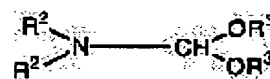
I



II



III



IV

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 26.05.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 27.01.2004

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3563424

[Date of registration] 11.06.2004

[Number of appeal against examiner's decision of rejection] 2004-03883

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection] 26.02.2004

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-145162

(43) 公開日 平成7年(1995)6月6日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 309/38

C 0 7 C 227/10

229/30

7537-4H

審査請求 未請求 請求項の数8 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号

特願平5-296416

(22) 出願日

平成5年(1993)11月26日

(71) 出願人 000001926

塩野義製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(72) 発明者 ▲高▼田 進

兵庫県川西市緑台4-6-78

(72) 発明者 足立 誠

奈良県生駒郡平群町緑ヶ丘6-18-22

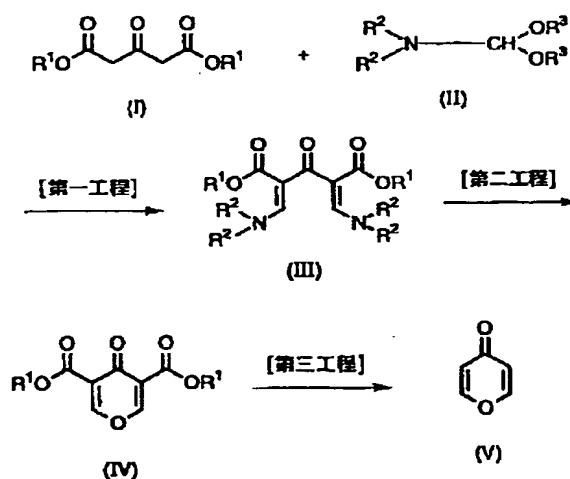
(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

(54) 【発明の名称】 4H-ピラン-4-オンの製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 大量合成に適した4H-ピラン-4-オンの製造方法に関する。

【構成】 アセトンジカルボン酸ジアルキルエステル(I)とN,N-ジアルキルホルムアミドジアルキルアセタール(II)を縮合して2,4-ビスN,N-ジアルキルアミノメチレンアセトンジカルボン酸ジアルキルエステル(III)を製造し、得られた(III)の化合物を酸で処理し、4-オキソ-4H-ピラン-3,5-ジカルボン酸ジアルキルエステル(IV)とし、この(IV)の化合物を酸加水分解し、4H-ピラン-4-オンを製造する。



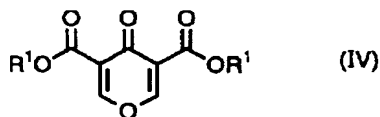
[式中、 R^1 , R^2 , R^3 は低級アルキル、特に C_1 - C_4 アルキルである]

1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式(IV)：

【化 1】



【式中、R¹ は低級アルキルである】で示される化合物を酸性条件下に脱炭酸することを特徴とする式(V)：

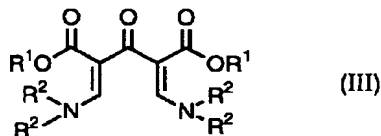
【化 2】



で示される 4H-ピラン-4-オンの製造方法。

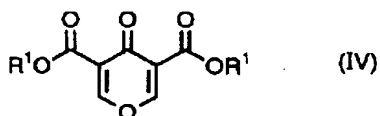
【請求項 2】 式(III)：

【化 3】



【式中、R¹ 及び R² は個別に低級アルキルである】で示される化合物を酸加水分解することによって式(V)：

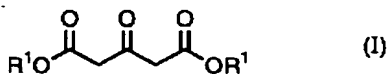
【化 4】



【式中、R¹ は前記と同意義である】で示される化合物を得、次いで得られた式(IV)の化合物を酸性条件下に脱炭酸することを特徴とする請求項 1 に記載の 4H-ピラン-4-オンの製造方法。

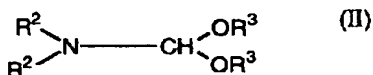
【請求項 3】 式(I)：

【化 5】



【式中、R¹ は低級アルキルである】で示される化合物と式(II)：

【化 6】

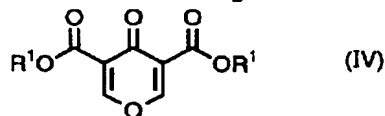


【式中、R² 及び R³ は個別に低級アルキルである】で示される化合物とを縮合させて式(III)の化合物を製造し、得られた式(III)の化合物を酸加水分解して式(IV)の化合物を得、次いで得られた化合物を酸性条件下に脱炭酸することを特徴とする請求項 1 に記載の 4H-ピラン-4-オンの製造方法。

【請求項 4】 式(IV)：

【化 7】

2

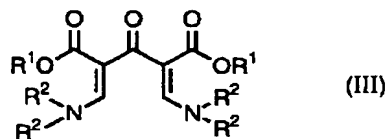


【式中、R¹ は低級アルキルである】で示される化合物。

【請求項 5】 式(III)：

【化 8】

10

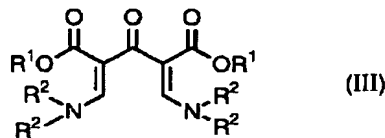


で示される化合物を酸加水分解することを特徴とする、請求項 4 に記載の化合物(IV)の製造方法。

【請求項 6】 式(III)：

【化 9】

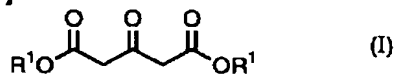
20



【式中、R¹ 及び R² は前記と同意義である】で示される化合物。

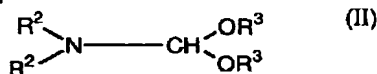
【請求項 7】 式(I)：

【化 10】



【式中、R¹ は低級アルキルである】で示される化合物と式(II)：

【化 11】

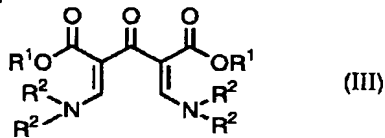


【式中、R² 及び R³ は個別に低級アルキルである】で示される化合物とを縮合させることを特徴とする、請求項 6 に記載の化合物(III)の製造方法。

【請求項 8】 式(III)：

【化 12】

40



【式中、R¹ 及び R² は個別に低級アルキルである】で示される化合物を強酸によって処理することを特徴とする 4H-ピラン-4-オンの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

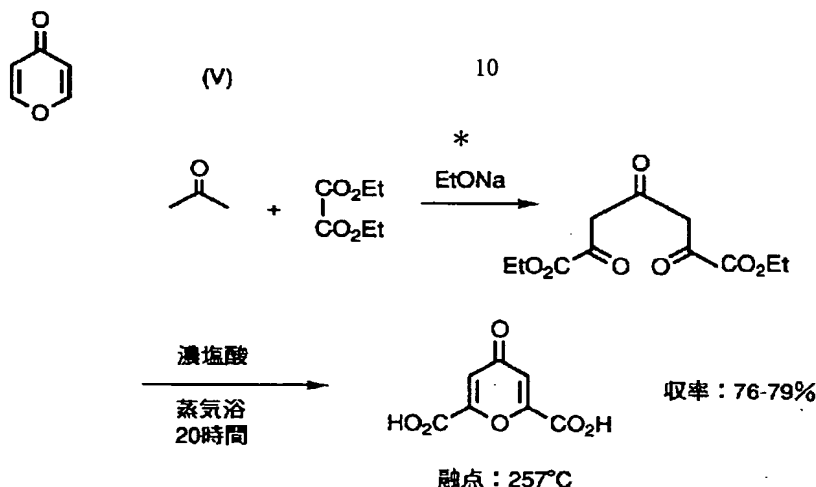
【産業上の利用分野】本発明は種々の医薬品の合成原料として利用価値の高い 4H-ピラン-4-オンの製造方法、及びその方法に有用な中間体及びその製造方法に関する。4H-ピラン-4-オンは抗菌剤の合成試薬である 4H-ピラン-4-チオン、N-アルキルピリジン-

4-チオンの製造原料として用いられる。さらに、4H-ピラン-4-オンを文献記載の方法に従って接触還元すれば、医薬品合成に有用な物質であるテトラヒドロ4H-ピラン-4-オンを容易に製造することができる。

【0002】

【従来技術及び解決課題】式(V)：

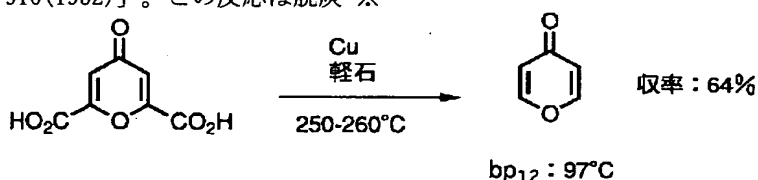
【化13】



【0003】そして、そのケリドン酸を脱炭酸する方法としてO. Henbergen 及び L. N. Owenは下記の反応を開示している [J. Chem. Soc., 910(1952)]。この反応は脱炭 ※

※ 酸反応に高温が必要なことが欠点である。

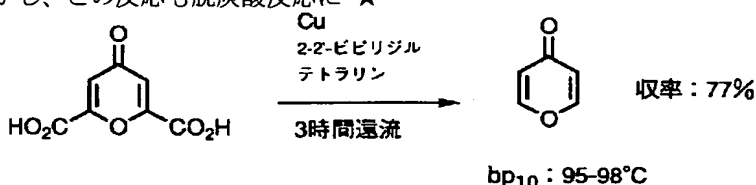
【化15】



【0004】さらに、C. Desouza, Y. Hajikarian 及び P. WSheldrrakwiは下記の反応を開示している [Synth. Commun., 22, 755(1992)]。しかし、この反応も脱炭酸反応に ★

★ 高温が必要である。

【化16】



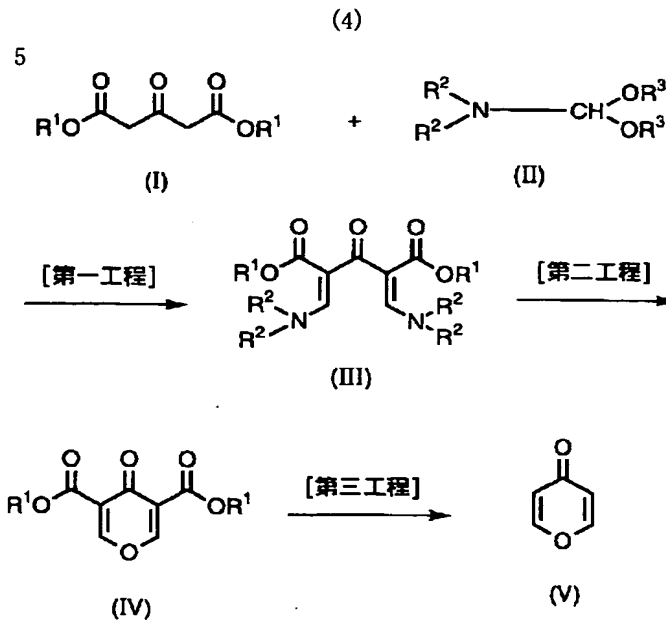
このように、4H-ピラン-4-オンは従来から種々の方法によって製造されているものの、それらの反応は原料のケリドン酸の合成操作が繁雑であったり、4H-ピラン-4-オンへの脱炭酸に高温を必要とするなど、4H-ピラン-4-オンを工業的に大量合成するために適したものとはいえない。

【0005】

【発明の構成】本発明は4H-ピラン-4-オンの製造

方法に関する。本発明者らは新規な化合物である4-オキソ-4H-ピラン-3, 5-ジカルボン酸ジアルキルエステル体〔以下に記載の式(IV)の化合物〕の合成に成功し、これを脱炭酸することを特徴とする4H-ピラン-4-オンの新規な製造方法〔下記反応式における第三工程〕を見いだした。本発明方法の一態様は以下の一連の反応式によって示される。

【化17】



[式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 はそれぞれ個別に低級アルキルであり、好ましくは C_1 - C_7 アルキル、更に好ましくは C_1 - C_4 アルキルである]

【0006】即ち、アセトンジカルボン酸ジアルキルエステル (I) に N , N -ジアルキルホルムアミドジアルキルアセタール (II) を縮合させ、2, 4-ビス- N , N -ジアルキルアミノメチレンアセトンジカルボン酸ジアルキルエステル (III) を生成させ、得られたエステル体 (III) を酸処理して4-オキソ-4 H -ピラン-3, 5-ジカルボン酸ジアルキルエステル (IV) とし、この化合物 (IV) を酸加水分解により脱炭酸し、目的とする4 H -ピラン-4-オン (V) を製造する。この製造方法は安全でありかつ操作も簡便であるので、4 H -ピラン-4-オンの大量合成に適した新規な方法である。

【0007】本発明の4 H -ピラン-4-オンの製造方法は三工程から構成される。第一工程はアセトンジカルボン酸ジアルキルエステル (I) に N , N -ジアルキルホルムアミドジアルキルアセタール (II) を反応させ、2, 4-ビス- N , N -ジアルキルアミノメチレンアセトンジカルボン酸ジアルキルエステル (III) を生成させる工程である。この工程の反応は溶媒なしでも進行するが、その場合は副生成物が多くなるので、溶媒を使用するのが好ましい。使用する溶媒は化合物 (I) 及び (II) に不活性な溶媒、例えばベンゼン、トルエン、ジクロロエタン及びテトラクロロエタンなどであり、また収率は低くなるがメタノールも溶媒として使用できる。この反応は使用する溶媒の沸点付近まで加熱して通常数十分～数時間行えば、定量的に進行し、式 (I) の化合物は殆ど消費される。なお、化合物 (I) 及び化合物 (II) とは通常1 : 2モル比で、好ましくは1 : 2以上のモル比で反応させる。

【0008】式 (I) で示されるアセトンジカルボン酸ジアルキルエステルには、ジメチルエステル、ジエチルエ

ステル、ジプロピルエステル、ジイソプロピルエステル、ジプロピルエステル体が包含される。また、式 (II) で示される N , N -ジアルキルホルムアミドジアルキルアセタールには、 N , N -ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、 N , N -ジメチルホルムアミドジエチルアセタール、 N , N -ジメチルホルムアミドジプロピルアセタール、 N , N -ジメチルホルムアミドジイソプロピルアセタール、 N , N -ジメチルホルムアミドジ- t -ブチルアセタール、 N , N -ジメチルホルムアミドジシクロヘキシルアセタール、 N , N -ジメチルホルムアミドジネオペンチルアセタール、 N , N -ジエチルホルムアミドジメチルアセタール、 N , N -ジエチルホルムアミドジエチルアセタール、 N , N -ジエチルホルムアミドジプロピルアセタール、 N , N -ジエチルホルムアミドジイソプロピルアセタール、 N , N -ジエチルホルムアミドジ- t -ブチルアセタール、 N , N -ジエチルホルムアミドジシクロヘキシルアセタール、 N , N -ジエチルホルムアミドジネオペンチルアセタール等が包含される。これらの化合物は殆どが市販されているので容易に入手可能である。

【0009】第二工程は式 (III) の化合物のアミノ部分を酸存在下に加水分解して閉環させ、式 (IV) で示される4-オキソ-4 H -ピラン-3, 5-ジカルボン酸ジアルキルエステルとする工程である。この工程の反応を強酸条件加熱下で行えば脱炭酸反応も同時に起こり目的の4 H -ピラン-4-オン (V) が直接得られる。しかし、この場合の収率は低くなるので、化合物 (III) を脱炭酸させずに加水分解して効率良く閉環させるのが好ましい。本発明者らの条件検討の結果、希塩酸やリン酸などの弱酸が好ましく、特にリン酸が最適であることが判明した。酸の使用量は、化合物 (III) に対して好ましくは3当量以上である。使用する溶媒としては該酸が溶解する水溶性の有機溶媒、例えばアセトン、テトラヒドロフラン、酢酸エチルなどが好ましいが、塩化メチレンも使用できる。この工程は反応温度として氷冷下～室温を

使用する。加熱すれば、脱炭酸も起こり得ることに留意すべきである。反応時間は通常数時間で完了する。なお、式(IV)の化合物は文献に記載されていない新規な化合物である。

【0010】第三工程は式(IV)の化合物を酸性条件下に加熱し、それを式(V)で示される4H-ピラン-4-オンに変換する工程である。この工程の反応は通常の脱炭酸条件で進行する。加熱温度は通常数十度〜約150℃、好ましくは50〜100℃である。酸性条件にするには希硫酸、塩酸、酢酸、硝酸などを使用し、好ましくは希硫酸を使用する。上記のC. Desouzaら [Synth. Commun., 22, 755(1992)] は207℃もの還流温度を用いて4-オキソ-4H-ピラン-2, 6-ジカルボン酸(ケリドン酸)を脱炭酸し、4H-ピラン-4-オンを製造しているが、これに比べ、本発明の第三工程反応は条件が緩和であり操作も容易である。尚、本工程においては、収率面を考慮すればR¹の炭素数が少ない程好ましく、C₁-C₄アルキル、とりわけメチルが好ましい。

【0011】本発明は一態様として、新規な化合物である式(IV)の化合物を出発物質とする4H-ピラン-4-オンを製造するためのこの第三工程の方法に関する。また、別の態様では、上記第二工程及び第三工程を包含する、式(III)の化合物を出発物質とする式(IV)の化合物を経由する4H-ピラン-4-オンの製造方法に関する。さらには、式(I)及び式(II)の化合物を出発物質とする第一工程、第二工程及び第三工程を包含する4H-ピラン-4-オンの製造方法に関する。

【0012】上記のように式(III)で示される化合物を強酸の存在下に加熱条件下で処理すれば、直接4H-ピラン-4-オンを得ることができる。強酸には例えば希塩酸、希硫酸を用いる。温度は通常50〜100℃である。かかる工程も本発明の一部を構成するものである。

【0013】以下に実施例を記載し、本発明方法をさらに詳細に説明するが、これらは単なる例示であって、本発明の技術的範囲を限定するものではない。

【実施例】

実施例1

(1) 4-オキソ-4H-ピラン-3, 5-ジカルボン酸ジメチルエステルの製造(式(I)及び式(II)の化合物からの式(IV)の化合物の製造)

アセトンジカルボン酸ジメチルエステル174gをトルエン870mlに溶解し、氷水で冷却後、攪拌下にN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール320mlを10分間で加える。75℃の油浴上1時間、さらに105℃の油浴上2時間、生成したメタノールを溜出しながら加熱する。減圧下にトルエン及び過剰のアセタール試薬を溜去し、得られた残渣をアセトン1.45リットルに溶解させる。この溶液に攪拌下、85%リン酸346g及びアセトン350mlの混合溶液を室温にて10分間で加え、得られた混合物を2.5時間攪拌する。

アセトンを減圧下に除去し、食塩水1リットルを加え、塩化メチレンで抽出し、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭10gで処理し、減圧下に濃縮し、エーテル1リットルを加え、析出結晶を濾過する。これにより、淡黄色結晶として4-オキソ-4H-ピラン-3, 5-ジカルボン酸ジメチルエステル160gを得る。融点: 107-108℃。収率: 75.4%。

元素分析 (C₈H₈O₆として)

計算値 : C, 50.95; H, 3.80 (%)

10 実験値 : C, 50.94; H, 3.89 (%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.43 (2H, s, C₂-H and C₆-H), 3.90 (6H, s, CO₂CH₃) ppm

IR (CHCl₃): 1755, 1718, 1673, 1564, 1438, 1319, 1278, 1116, 1058 cm⁻¹

【0014】(2) 4H-ピラン-4-オンの製造(式(IV)の化合物から式(V)の化合物の製造)

先の工程にて製造した4-オキソ-4H-ピラン-3, 5-ジカルボン酸ジメチルエステル160gに4N硫酸1.13リットルを加え、105℃の油浴上2.5時間加熱する。冷却後、塩化メチレン200mlを加え、30℃以下で40%水酸化ナトリウム水溶液500gを滴下し、Na₂CO₃ 20gを加えた後、塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭10gで処理し、減圧下に塩化メチレンを除去し、吸湿性の黄色粗結晶4H-ピラン-4-オン42.7gを得る。収率: 58.9%。この粗結晶を減圧蒸留し、吸湿性淡黄色結晶として純粋な4H-ピラン-4-オン38.3g得る。b.p.₂₅ 111~112℃。収率: 52.9%。

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.74 (2H, m, C₂-H and C₆-H), 6.37 (2H, m, C₃-H and C₅-H) ppm。

【0015】実施例2

式(III)の化合物からの4H-ピラン-4-オンの直接的製造

アセトンジカルボン酸ジメチルエステル1.74gを氷水で冷却し、攪拌下にN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール4.0mlを加える。得られた混合物を75℃の油浴上1時間加熱する。減圧下にトルエン及び過剰のアセタール試薬を溜去し、橙黄色油状物質として2, 4-ビス (N, N-ジメチルアミノメチレン) アセトンジカルボン酸ジメチルエステル2.69gを得る。収率: 94.5%。得られたエステル体に4N硫酸13mlを加え、100℃の油浴上1時間加熱する。食塩を加え塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、アルミナ10gで精製し、10%アセトニトリル/塩化メチレンで溶出することで、淡橙黄色油状物として4H-ピラン-4-オン0.254gを得る。収率: 28.0%。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.74 (2H, m, C₂-H and C₆-H), 6.37 (2H, m, C₃-H and C₅-H) ppm。

50 本実施例でも4H-ピラン-4-オンが製造されるが、

酸性条件が強すぎるため、収率は非常に低かった。これは閉環前に脱炭酸反応が起こるためと推測される。

【0016】実施例3

(1) 4-オキソ-4H-ピラン-3, 5-ジカルボン酸ジエチルエステル (式(I)及び式(II)の化合物からの式(IV)の化合物の製造)

アセトンジカルボン酸ジエチルエステル25gをトルエン125mlに溶解し、氷水で冷却し、攪拌下にN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール40mlを10分間で加える。75℃の油浴上1時間、さらに105℃の油浴上2時間、生成されたメタノールを溜出しながら加熱する。減圧下にトルエン及び過剰のアセタール試薬を溜去し、得られた残渣をアセトン200mlに溶解する。この溶液に攪拌下、85%リン酸42.9g及びアセトン43mlの混合溶液を室温にて10分間で加え、2時間攪拌する。アセトンを減圧下に除去し、食塩水120mlを加え、塩化メチレンで抽出し、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭2.5gで処理し、減圧下に塩化メチレンを除去し、橙赤色油状物質として4-オキソ-4H-ピラン-3, 5-ジカルボ

ン酸ジエチルエステル29.65gを得る。収率：99.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$ and $\text{C}_6\text{-H}$), 4.36 (4H, q, $J=7\text{Hz}$, CH_2CH_3), 1.37 (6H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_2CH_3) ppm

【0017】(2) 4H-ピラン-4-オンの製造 (式(IV)の化合物から式(V)の化合物の製造)

先の工程にて製造した4-オキソ-4H-ピラン-3, 5-ジカルボン酸ジエチルエステル29.65gに4N硫酸185mlを加え、105℃の油浴上1.5時間加熱する。冷却後、30℃以下で50%水酸化ナトリウム水溶液62gを滴下し、 Na_2CO_3 3gを加え、析出結晶を濾過水で洗浄し、濾液を塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭3gで処理後、減圧下に塩化メチレンを除去し、茶色の吸湿性油状物質4.57gを得る。減圧蒸留し、吸湿性淡黄色結晶として4H-ピラン-4-オン3.19gを得る。b.p. 106~108℃。収率：27.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.74 (2H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ and $\text{C}_6\text{-H}$), 6.37 (2H, m, $\text{C}_3\text{-H}$ and $\text{C}_5\text{-H}$) ppm.